

**New 1-Substituted indole and indazole 1,3,4-triazoles - have activity on specific serotonin receptors**

**Patent Assignee:** ADIR & CIE; LES LAB SERVIER; DESCOMBES J; LAVIELLE G; MULLER O; VAYSSETTES-COURCHAY C; VERBEUREN T

**Inventors:** DESCOMBES J; LAVIELLE G; MULLER O; VAYSSETTES-COURCHAY C; VERBEUREN T; VAYSSETTES-COURCHAY C; DESCMBES JJ; VAYSSETTES CC

#### Patent Family

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
EP 902027	A1	19990317	EP 98402154	A	19980901	199916	B
FR 2767827	A1	19990305	FR 9710939	A	19970903	199916	
NO 9804033	A	19990304	NO 984033	A	19980902	199919	
AU 9883068	A	19990318	AU 9883068	A	19980903	199923	
ZA 9808072	A	19990526	ZA 988072	A	19980903	199927	
JP 11130773	A	19990518	JP 98249314	A	19980903	199930	
CA 2246485	A	19990303	CA 2246485	A	19980903	199933	
CN 1218052	A	19990602	CN 98124581	A	19980902	199940	
US 6020336	A	20000201	US 98146009	A	19980902	200013	
NZ 331683	A	20000128	NZ 331683	A	19980902	200015	
BR 9803318	A	20000208	BR 983318	A	19980901	200023	
US 6046205	A	20000404	US 98146009	A	19980902	200024	
			US 99299314	A	19990426		
HU 9801977	A1	20001128	HU 981977	A	19980902	200103	
EP 902027	B1	20010725	EP 98402154	A	19980901	200143	
AU 736602	B	20010802	AU 9883068	A	19980903	200152	
DE 698020196	E	20010830	DE 98601196	A	19980901	200158	
			EP 98402154	A	19980901		
ES 2162404	T3	20011216	EP 98402154	A	19980901	200206	
NO 316271	B1	20040105	NO 984033	A	19980902	200406	
CA 2246485	C	20040420	CA 2246485	A	19980903	200428	

**Priority Applications (Number Kind Date): FR 9710939 A ( 19970903)**

#### Patent Details

Patent	Kind	Language	Page	Main IPC	Filing Notes
EP 902027	A1	F	28	C07D-403/04	

Designated States (Regional): AL AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LT LU LV MC MK NL PT RO SE SI				
FR 2767827	A1			C07D-403/14
NO 9804033	A			C07D-403/14
AU 9883068	A			C07D-403/10
ZA 9808072	A		50	A61K-000/00
JP 11130773	A		19	C07D-403/04
CA 2246485	A			C07D-403/04
CN 1218052	A			C07D-403/04
US 6020336	A			A61K-031/425
NZ 331683	A			A61K-031/41
BR 9803318	A			C07D-403/10
US 6046205	A			A61K-031/445
HU 9801977	A1			C07D-403/04
EP 902027	B1	F		C07D-403/04
Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU NL PT SE				
AU 736602	B			C07D-403/10
DE 698020196	E			C07D-403/04
ES 2162404	T3			C07D-403/04
NO 316271	B1			C07D-403/14
CA 2246485	C	F		C07D-403/04
				Div ex application US 98146009

**Abstract:**

EP 902027 A

NOVELTY - 1-Substituted indole and indazole 1,3,4-triazoles (I) are new. They are prepared from 1-unsubstituted 3,4,5, or 6-nitro or hydroxy methyl indoles and indazole (IIa) or (II/b) by 1-substitution followed by reduction of the nitro group or by reaction of a hydroxy methyl group with an azide followed by reduction, to give an amine, and reaction of this with N,N-dimethyl formamide azine to form the triazole group.

INDEPENDENT CLAIMS are also included to the preparation of (I).

PHARMACEUTICALS - (I) may be used to treat venous insufficiency and associated disorders, migraines, pain, and migraines associated with vascular disorders such as hypertension, obesity, and alimentary disorders.

ACTIVITY - In vitro tests showed that the effective concentration EC50 of two compounds (I) causing contraction of rabbit saphene vein was 0.12 and 0.30 μM.

USE - Treatment of venous insufficiency and associated disorders, migraines, pain, and migraines associated with vascular disorders such as hypertension, obesity, and alimentary disorders.

Dwg.0/0

Derwent World Patents Index  
© 2004 Derwent Information Ltd. All rights reserved.  
Dialog® File Number 351 Accession Number 12376454

(19)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

(11)



EP 0 902 027 A1

(12)

## DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(43) Date de publication:  
17.03.1999 Bulletin 1999/11

(51) Int Cl. 6: C07D 403/04, C07D 403/14,  
A61K 31/41

(21) Numéro de dépôt: 98402154.3

(22) Date de dépôt: 01.09.1998

(84) Etats contractants désignés:  
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU  
MC NL PT SE  
Etats d'extension désignés:  
AL LT LV MK RO SI

(30) Priorité: 03.09.1997 FR 9710939

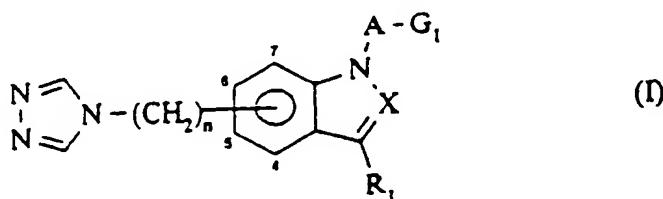
(71) Demandeur: ADIR ET COMPAGNIE  
92415 Courbevoie Cedex (FR)

(72) Inventeurs:  

- Lavielle, Gilbert  
78170 La Celle Saint Cloud (FR)
- Muller, Olivier  
95300 Ennery (FR)
- Vayssettes-Courchay, Christine  
91430 Igny (FR)
- Descombes, Jean-Jacques  
92500 Rueil Malmaison (FR)
- Verbeuren, Tony  
78540 Vernouillet (FR)

(54) Nouveaux dérivés de l'indole et de l'indazole, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent

(57) Composé de formule (I) :



dans laquelle :

- n est égal à 0 ou 1,
- A représente une liaison σ ou un groupement alkylène, alkénylène,
- X représente un atome d'azote ou un groupement C-R<sub>2</sub>,
- R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle,
- G<sub>1</sub> représente un groupement pyrrolidinylique ou pipéridylique ou le groupement



Médicaments.

EP 0 902 027 A1

**Description**

[0001] La présente invention concerne de nouveaux dérivés de l'indole et de l'indazole, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

5 [0002] De nombreux dérivés de l'indole ont été décrits dans la littérature. Certains d'entre eux ont été étudiés pour leurs propriétés 5-HT<sub>1D</sub> - 5-HT<sub>1-like</sub> agonistes. A titre d'exemple, on peut citer les demandes WO 97/11675, WO 97/06159, WO 96/04269, GB 2289465. Le brevet EP 135 781 décrit, quant à lui, des dérivés de l'indazole en tant qu'analgésiques centraux ayant des propriétés neuroleptiques.

10 [0003] Les récepteurs de la sérotonine (5-HT) ont été subdivisés en sept familles majeures dont la famille des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> forme un groupe hétérogène dans laquelle certains récepteurs n'ont pas encore été bien caractérisés.

[0004] Le sumatriptan, agent anti-migraineux, interagit avec des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> qui ont été décrits comme étant les types 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> ou 5-HT<sub>1-like</sub> (Sumner et al., Brit. J. Pharmacol., 105, 603, 1992, Olesen, La Recherche, 23, 160, 1992). La sélectivité du sumatriptan pour ces récepteurs 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>1-like</sub> a été proposée comme la raison principale de son activité anti-migraine (Macon et al., J. Med. Chem., 37, 2509, 1994), dans laquelle la vasoconstriction sélective du lit vasculaire carotidien est impliquée (Saxena et al. T.I.P.S., 10, 200, 1989). De tels récepteurs, présents au niveau du système veineux, se retrouvent également dans le cerveau et leur activation ou inhibition peut être à l'origine de certaines maladies du système nerveux central (Clitherow et al., J. Med. Chem., 37, 2253, 1994).

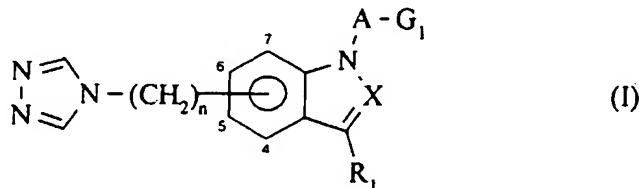
15 [0005] Les composés de la présente invention possèdent une structure originale due en particulier à la présence d'une chaîne latérale aminée substituant l'azote hétérocyclique et d'un motif triazole substituant le noyau aromatique. Cette structure confère aux dérivés de l'invention, de façon surprenante, une grande sélectivité pour les récepteurs 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> ou 5-HT<sub>1-like</sub>. Ils sont donc susceptibles d'être utilisés comme agent veinotonique dans le traitement de l'insuffisance veineuse et des maladies associées, mais aussi dans le traitement de la migraine et des conditions associées à cette maladie, des "cluster headaches", de la douleur, de la migraine associée aux maladies vasculaires ainsi que dans l'hypertension, l'obésité et les désordres alimentaires.

20 [0006] L'activité des composés de l'invention a été évaluée dans un test pharmacologique mesurant leur potentiel de contraction de la veine saphène isolée du chien ou du lapin comme décrit par Humphrey et al. (Br. J. Pharmacol., 94, 1123, 1988).

25 [0007] La présente invention concerne les dérivés de formule (I):

30

35

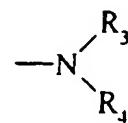


dans laquelle:

40

- n est égal à 0 ou 1,
- A représente une liaison σ ou un groupement alkylène (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) linéaire ou ramifié, ou un groupement alkénylène (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) linéaire ou ramifié,
- X représente un atome d'azote ou un groupement C-R<sub>2</sub> dans lequel R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,
- R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,
- G<sub>1</sub> représente un groupement pyrrolidinylique ou pipéridylque, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué sur l'un quelconque des sommets du cycle par un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, cycloalkyle (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cycloalkyle (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, nitrile, carboxy, alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) carbonyle linéaire ou ramifié, carbamoyle (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, cycloalkyle (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), phényle éventuellement substitué, et/ou benzyle éventuellement substitué), aryle éventuellement substitué, arylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié éventuellement substitué, hétéroarylque éventuellement substitué, ou hétéroarylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié éventuellement substitué,

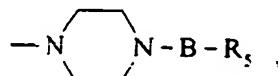
45 50 55 étant entendu que ces groupements pyrrolidine et pipéridine peuvent être liés à A par l'un quelconque des atomes du cycle,  
ou bien, G<sub>1</sub> représente un groupement



5

dans lequel:

**10** R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent indépendamment un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, cycloalkyle (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cycloalkyl (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, arylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié éventuellement substitué, aryle éventuellement substitué, ou formant ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un groupement;



15

pour lequel B représente une liaison  $\sigma$  ou un groupement alkylène ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié, et  $R_5$  représente un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié, cycloalkyle ( $C_3$ - $C_7$ ), aryle éventuellement substitué, arylalkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié éventuellement substitué, hétéroaryle éventuellement substitué, ou hétéroarylalkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié éventuellement substitué.

**[0008]** leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

[0009] Par groupement aryle, on entend un groupement choisi parmi phényle et naphtyle.

**[0010]** Par groupement hétéroarylé, on entend un groupement choisi parmi furyle, thiényle, pyridyle, pyrrolyle, imidazolyle, tétrazolyle, pyrazinyle et pyrimidinyle.

**[0011]** Le terme éventuellement substitué affectant les expressions phényle, benzyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, ou hétéroarylalkyle signifie que les groupements concernés sont substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène, et/ou groupement alkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié, alkoxy ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié, hydroxy, et/ou trihalogénoalkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié.

30 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié.

[0012] Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique, citrique, ascorbique, méthane sulfonique, camphorique, oxalique, etc...

[0013] Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium,

[0014] De façon avantageuse, la présente invention concerne les dérivés de formule (I) pour lesquels le groupement

[0015] Un autre aspect avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels le groupement triazolyl ou triazolylméthyl est rattaché en position 6 du noyau indole ou indazole.

**[0016]** Les composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels n vaut 0.

[0017] L'invention concerne préférentiellement les composés de formule (I) pour

ment CR<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> étant préférentiellement un atome d'hydrogène.

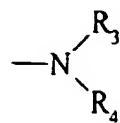
[0018] D'autres composés préférés, de formule (I) sont ceux pour lesquels X représente un atome d'azote.  
 [0019] Dans les composés de formule (I), R<sub>1</sub> représente préférentiellement un atome d'hydrogène.

[0020] De façon préférentielle, l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels dans le substituant

A-G<sub>1</sub>, A représente une liaison σ ou un groupement alkylène (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, et G<sub>1</sub> représente

50 ment pyrrolidinyle (par exemple 3-pyrrolidinyle), pipéridyle (par exemple 4-pipéridyle) ou 1-pipérazinyle, lesdits groupements étant substitués ou non. Parmi les substituants préférés, on peut citer de façon avantageuse les groupements alkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié, hétéroaryle, et/ou hétéroarylalkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié. Les groupements pyrrolidinyle et pipéridyle étant avantageusement substitués sur l'atome d'azote.

[0021] Un autre aspect préféré de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels A représente un groupement alkylène ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié et G<sub>1</sub> représente un groupement



dans lequel R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent indépendamment un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, cycloalkyle (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cycloalkyl (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, arylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié éventuellement substitué, aryle éventuellement substitué. De façon avantageuse R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié.

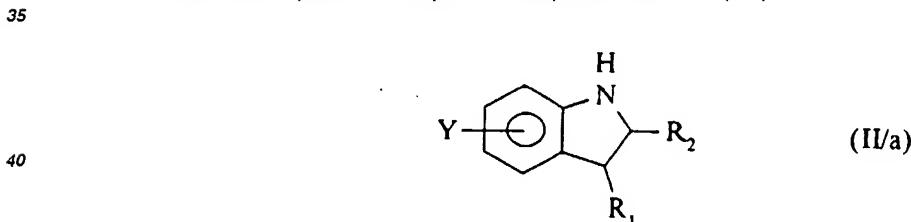
[0022] De façon plus préférentielle, l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels le groupement triazolyle ou triazolylméthyle est rattaché en position 6 du noyau indole ou indazole, X représente un groupement -CH- ou un atome d'azote, R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, A représente une liaison σ ou un groupement alkylène (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié tandis que G<sub>1</sub> représente un groupement pyrrolidinyle ou pipéridinyle éventuellement substitués sur l'un quelconque des sommets du cycle par un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, aryle éventuellement substitué, arylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié éventuellement substitué, hétéroaryl éventuellement substitué, ou hétéroarylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié éventuellement substitué, ou G<sub>1</sub> représente un groupement 1-pipérazinylique éventuellement substitué sur l'atome d'azote en position 4 par un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, aryle éventuellement substitué, arylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié éventuellement substitué, hétéroaryl éventuellement substitué, ou hétéroarylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié éventuellement substitué, ou bien A représente un groupement alkylène (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié tandis que G<sub>1</sub> représente un groupement



30 dans lequel R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent indépendamment un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié.

[0023] L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé,

◆ lorsque dans le composé de formule (I) que l'on souhaite obtenir, X représente un groupement C-R<sub>2</sub>, en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II/a):



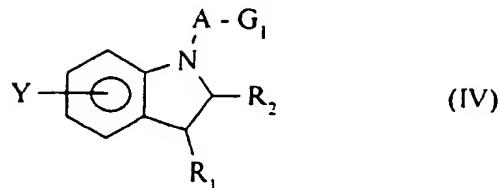
45 dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont tels que définis dans la formule (I) et Y représente un groupement nitro si dans le composé de formule (I) que l'on souhaite obtenir n vaut 0, ou un groupement hydroxyméthyle si dans le composé de formule (I) que l'on souhaite obtenir, n vaut 1, qui est condensé,

50 - soit sur un dérivé de formule (III/a):



55 dans laquelle A et G<sub>1</sub> sont tels que définis dans la formule (I) et Z représente un atome d'halogène ou un groupement formyle, pour conduire à un composé de formule (IV):

5

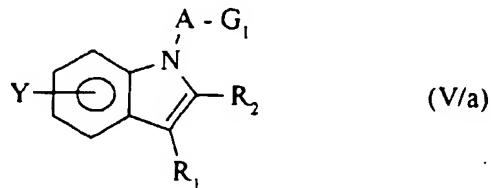


10

dans laquelle A, Y, G<sub>1</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> sont tels que définis précédemment,  
qui subit une réaction d'oxydation pour conduire à un composé de formule (V/a):

15

20



25

dans laquelle A, Y, G<sub>1</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> sont tels que définis précédemment,  
dont le groupement G<sub>1</sub>, lorsqu'il représente un groupement pyrrolidinylique, pipéridylique ou pipérazinylé, peut être  
substitué sur l'atome d'azote, en milieu basique ou par une réaction d'amination réductrice sur un dérivé car-  
bonylé,

- soit sur un dérivé de formule (III/b), en milieu basique:

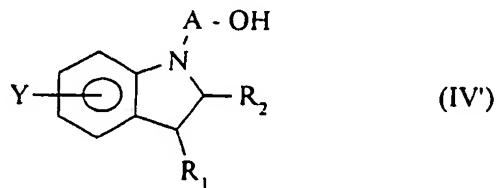
30



dans laquelle A a la même signification que précédemment,  
pour conduire à un composé de formule (IV') :

35

40



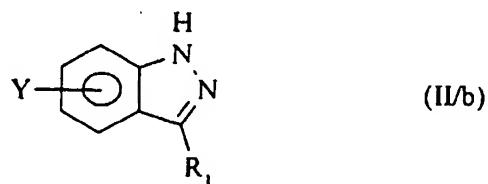
45

dans laquelle Y, A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> sont tels que définis précédemment,  
qui, après bromation et oxydation, est condensé sur un dérivé de formule G<sub>1</sub>H, G<sub>1</sub> ayant la même signification  
que dans la formule (I), pour conduire à un composé de formule (V/a), telle que définie précédemment, ou bien,

50

- ◆ lorsque dans le composé de formule (I) que l'on souhaite obtenir, X représente un atome d'azote, en ce que l'on utilise comme matière première un composé de formule (II/b):

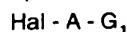
55



dans laquelle Y et R<sub>1</sub> sont tels que définis précédemment,  
qui est condensé,

- soit sur un dérivé de formule (III/c), en milieu basique:

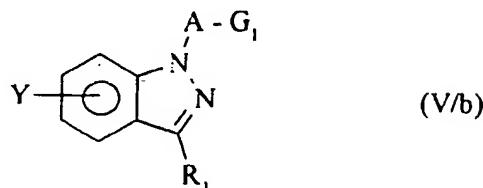
5



(III/c)

10 dans laquelle A et G<sub>1</sub> sont tels que définis précédemment, et Hal représente un atome d'halogène,  
pour conduire à un composé de formule (V/b):

15



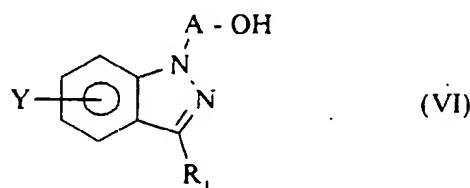
20

dans laquelle A, Y, G<sub>1</sub> et R<sub>1</sub> sont tels que définis précédemment,  
dont le groupement G<sub>1</sub>, lorsqu'il représente un groupement pyrrolidinylique, pipéridylique ou pipérazinylque, peut être  
substitué sur l'atome d'azote, en milieu basique ou par une réaction d'amimation réductrice sur un dérivé car-  
bonylé,

25

- soit sur un dérivé de formule (III/b) telle que définie précédemment, pour conduire à un composé de formule (VI):

30

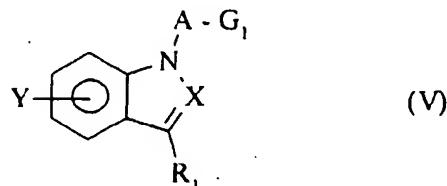


35

40

dans laquelle Y, A et R<sub>1</sub> sont tels que définis précédemment,  
qui, après bromation, est condensé sur un dérivé de formule HG<sub>1</sub>, G<sub>1</sub> ayant la même signification que dans  
la formule (I), pour conduire à un composé de formule (V/b) telle que définie précédemment;  
composés de formule (V/a) et (V/b) formant la totalité des composés de formule (V):

45

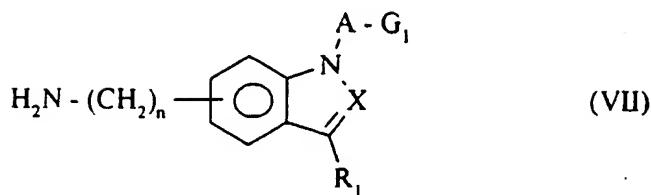


50

55

dans laquelle X, Y, A, R<sub>1</sub>, et G<sub>1</sub> sont tels que définis dans la formule (I), et Y est tel que défini précé-  
demment,  
qui, par réduction du groupement Y (lorsque Y représente un groupement hydroxyméthyle après passage par  
un intermédiaire de type azido), conduit à un composé de formule (VII):

5



10 dans laquelle n, X, A, G<sub>1</sub> et R<sub>1</sub> sont tels que définis précédemment,  
qui est condensé sur la N,N-diméthylformamide azine, en milieu acide, pour conduire aux composés de formule (I),

- que l'on purifie éventuellement selon une technique classique de purification,
- dont on sépare éventuellement les énantiomères selon une technique classique de séparation,
- et que l'on transforme, le cas échéant, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,
- étant entendu que lorsque Y contient un groupement hydroxy, ce dernier peut être protégé et déprotégé en fonction des réactifs utilisés.

20 [0024] L'invention s'étend également aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I) seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes non toxiques, pharmaceutiquement acceptable. Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermatiques, etc...

[0025] La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la nature et la sévérité de l'affection, ainsi que la voie d'administration. Celle-ci peut être nasale, rectale, parentérale ou orale. D'une manière générale, la posologie unitaire s'échelonne entre 1 et 500 mg pour un traitement en 1 à 3 prises par 24 heures.

30 [0026] Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon. Les structures des composés décrits ont été confirmées par les techniques spectroscopiques usuelles.

**EXEMPLE 1 : 1-(N-tertButyloxycarbonyl-pyrrolidin-3-ylméthyl)-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole**

35 Stade a : 1-(N-tertButyloxycarbonyl-pyrrolidin-3-ylméthyl)-6-nitro-2,3-dihydroindole

[0027] A une solution de 60,8 mmol (12,1 g) de 1-(tertbutyloxycarbonyl)-3-formylpyrrolidine, de 60,8 mmol (10 g) de 6-nitroindoline et de 60,8 mmol (3,65 g) d'acide acétique dans 100 ml de dichlorométhane, sont ajoutées, lentement à 20°C. 91,5 mmol (19,4 g) de triacétoxyborohydrure de sodium solide. Après 2 heures d'agitation, le mélange réactionnel est dilué à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau jusqu'à pH = 8, et la phase aqueuse est ensuite extraite au dichlorométhane. Après évaporation du solvant, on obtient le produit attendu.

Stade b : 1-(N-tertButyloxycarbonyl-pyrrolidin-3-ylméthyl)-6-nitroindole

45 [0028] A une solution de 63,4 mmol (20 g) du composé obtenu au stade précédent dans 1 l de toluène, sont ajoutés 100 g de dioxyde de Manganèse. La réaction est chauffée à reflux pendant 2 heures. Après refroidissement, les sels minéraux sont filtrés et le filtrat concentré. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/méthanol, 99/1, pour conduire au produit attendu.

50 Stade c : 6-Amino-1-(N-tertButyloxycarbonyl-pyrrolidin-3-ylméthyl)-indole

[0029] Une solution de 28,1 mmol (9,7 g) du composé décrit au stade précédent dans 350 ml d'éthanol, en présence de 4,7 g de palladium sur charbon, est agitée pendant 15 minutes sous pression atmosphérique d'hydrogène. Le catalyseur est filtré, et le filtrat concentré pour conduire au composé attendu.

55

Stade d : 1-(N-tertButyloxycarbonyl-pyrrolidin-3-ylméthyl)-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole

[0030] Une solution de 24,8 mmol de composé décrit au stade précédent, de 24,6 mmol de N,N-diméthylformamide

azine (obtenu selon le procédé décrit dans J. Med. Chem., 1967, 1664) et de 300 mg d'acide paratoluénésulfonique dans 100 ml de toluène est portée à reflux pendant 12 heures. Après refroidissement, la phase organique est lavée à l'eau, et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Les différentes phases organiques réunies sont concentrées, et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque, 95/5/0,5, pour conduire au composé désiré.

**EXEMPLE 2 : 1-(Diméthylaminoéthyl)-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate**

[0031] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stade d, à partir du 6-amino-1-(2-diméthylaminoéthyl)indole décrit dans la demande WO 95/32967. Le dichlorhydrate correspondant est obtenu par action d'une solution titrée d'acide chlorhydrique dans l'éthanol.

Point de fusion : 254-256°C

**EXEMPLE 3 : 1-(1-Benzylpipérid-4-yl)-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate**

Stade a : 1-(1-Benzylpipérid-4-yl)-6-nitro-2,3-dihydroindole

[0032] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stade a, en remplaçant la 1-(tertbutyloxycarbonyl)-3-formylpyrrolidine par la N-benzyl-4-pipéridone.

Stade b : 1-(1-Benzylpipérid-4-yl)-6-nitroindole

[0033] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stade b, à partir du composé décrit au stade précédent.

Stade c : 6-Amino-1-(1-benzylpipérid-4-yl)indole

[0034] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stade c, à partir du composé décrit au stade précédent.

Stade d : 1-(1-Benzylpipérid-4-yl)-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate

[0035] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stade d, à partir du composé décrit au stade précédent, suivi d'un traitement de la base par une solution titrée d'acide chlorhydrique dans l'éthanol.

**EXEMPLE 4 : 1-[3-(4-Benzylpipérid-1-yl)propyl]-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate**

Stade a : 1-(3-Hydroxypropyl)-6-nitroindole

[0036] A une solution de 0,11 mol de 6-nitroindole dans 400 ml de diméthylformamide sont ajoutées 0,13 mol de tertiotubylate de potassium et 0,13 mol de 3-bromopropanol. Le milieu réactionnel est chauffé à 80°C pendant 3 heures. Après refroidissement, 300 ml d'une solution de carbonate de potassium à 10 % sont ajoutés et le milieu est dilué à l'acétate d'éthyle. Après décantation, la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane, puis les phases organiques regroupées sont concentrées et purifiées par chromatographie sur gel de silice pour conduire au produit attendu.

Stade b : 1-(3-Bromopropyl)-6-nitroindole

[0037] A une solution de 0,1 mol du composé décrit au stade précédent dans 300 ml de dichlorométhane, sont ajoutées 0,12 mol de tétrabromure de carbone, puis une solution de 0,12 mol de triphénylphosphine en solution dans 100 ml de dichlorométhane. Après 4 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est concentré et purifié par chromatographie sur gel de silice pour conduire au composé attendu.

Stade c : 1-[3-(4-Benzylpipérid-1-yl)propyl]-6-nitroindole

[0038] A une solution de 10 mmol du composé décrit au stade précédent dans 30 ml de diéthylcétone, sont ajoutées 12 mmol de triéthylamine et 12 mmol de 4-benzylpipéridine. Le milieu réactionnel est agité 6 heures à température ambiante. Après hydrolyse, le milieu est dilué à l'acétate d'éthyle, et extrait. Les phases organiques sont concentrées

et purifiées par chromatographie sur gel de silice pour conduire au composé attendu.

Stade d : 6-Amino-1-[3-(4-benzylpipérid-1-yl)propyl]-indole

5 [0039] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stade c, à partir du composé décrit au stade précédent.

Stade e : 1-[3-(4-Benzylpipérid-1-yl)propyl]-6-[(1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate

10 [0040] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stade d, à partir du composé décrit au stade précédent. Le dichlorhydrate correspondant est obtenu par action d'une solution titrée d'acide chlorhydrique dans l'éthanol.

15 **EXEMPLE 5 : 1-[3-[4-(5-Méthoxypyrimidin-4-yl)pipérazin-1-yl]propyl]-6-[(1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate**

Stade a : 1-[3-[4-(5-Méthoxypyrimidin-4-yl)pipérazin-1-yl]propyl]-6-nitroindole

20 [0041] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 4, stade c, en remplaçant la 4-benzyl-pipéridine par la 4-(5-méthoxypyrimidin-4-yl)pipérazine.

Stade b : 6-Amino-1-[3-[4-(5-méthoxypyrimidin-4-yl)pipérazin-1-yl]propyl]-indole

25 [0042] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stade c, à partir du composé décrit au stade précédent.

Stade c : 1-[3-[4-(5-Méthoxypyrimidin-4-yl)pipérazin-1-yl]propyl]-6-[(1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate

30 [0043] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stade d, à partir du composé décrit au stade précédent. Le chlorhydrate correspondant est obtenu par action d'une solution titrée d'acide chlorhydrique dans l'éthanol.

Point de fusion : 130-132° C

35 **EXEMPLE 6 : 1-(Diméthylaminoéthyl)-6-[(1,2,4]triazol-4-yl)indazole, dichlorhydrate**

Stade a : 1-(2-Diméthylaminoéthyl)-6-nitroindazole

40 [0044] A une solution de 0,11 mol (20 g) de 6-nitroindazole dans 400 ml de tétrahydrofurane sont ajoutées 0,11 mol de tertiobutylate de potassium. Après dissolution totale, une solution de 0,24 mol (27 g) de 2-chloroéthyl-N,N-diméthylamine dans 300 ml de toluène est ajoutée. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 3 heures. Après refroidissement, 300 ml d'une solution de carbonate de sodium à 10 % sont ajoutés. Le milieu est dilué à l'acétate d'éthyle, décanté, et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Après concentration des phases organiques, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/méthanol, 98/2, pour conduire au composé attendu.

Stade b : 6-Amino-1-(2-diméthylaminoéthyl)indazole

45 [0045] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stade c, à partir du composé décrit au stade précédent.

Stade c : 1-(2-Diméthylaminoéthyl)-6-[(1,2,4]triazol-4-yl)indazole, dichlorhydrate

50 [0046] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stade d, à partir du composé décrit au stade précédent. Le dichlorhydrate correspondant est obtenu par action d'une solution titrée d'acide chlorhydrique dans l'éthanol.

**EXAMPLE 7 : 1-[3-[4-(5-Méthoxypyrimidin-4-yl)pipérazin-1-yl]propyl]-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indazole****Stade a : 1-(3-Hydroxypropyl)-6-nitroindazole**

5 [0047] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 4, stade a, en remplaçant le 6-nitroindole par le 6-nitroindazole, et après séparation des isomères de position formés.

**Stade b : 1-(3-Bromopropyl)-6-nitroindazole**

10 [0048] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 4, stade b, à partir du composé décrit au stade précédent.

**Stade c : 1-[3-[4-(5-Méthoxypyrimidin-4-yl)pipérazin-1-yl]propyl]-6-nitroindazole**

15 [0049] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 4, stade c, à partir du composé décrit au stade précédent, en remplaçant la 4-benzylpipéridine par la 4-(5-méthoxypyrimidin-4-yl)pipérazine.

**Stade d : 6-Amino-1-[3-[4-(5-Méthoxypyrimidin-4-yl)pipérazin-1-yl]propyl]-indazole**

20 [0050] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stade c, à partir du composé décrit au stade précédent.

**Stade e : 1-[3-[4-(5-Méthoxypyrimidin-4-yl)pipérazin-1-yl]propyl]-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indazole**

25 [0051] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stade d, à partir du composé décrit au stade précédent.

**EXAMPLE 8 : 1-(1-Méthylpipérid-4-yl)-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate****Stade a : 1-(1-Méthylpipérid-4-yl)-6-nitro-2,3-dihydroindole**

[0052] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stade a, en remplaçant le 1-(tertbutyloxycarbonyl)-3-formylpyrrolidine par la N-méthyl-4-pipéridone.

**Stade b : 1-(1-Méthylpipérid-4-yl)-6-nitroindole**

[0053] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stade b, à partir du composé décrit au stade précédent.

**Stade c : 6-amino-1-(1-Méthylpipérid-4-yl)indole**

[0054] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stade c, à partir du composé décrit au stade précédent.

**Stade d : 1-(1-Méthylpipérid-4-yl)-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate**

[0055] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stade d, à partir du composé décrit au stade précédent.

[0056] La base obtenue est alors salifiée par une solution titrée d'acide chlorhydrique dans l'éthanol.

**Point de fusion : 195-198°C****EXAMPLE 9 : 1-[3-[4-(2-Phényléthyl)pipérazin-1-yl]propyl]-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate****Stade a : 1-[3-[4-(2-Phényléthyl)pipérazine-1-yl]propyl]-6-nitroindole**

[0057] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 4, stade c, en remplaçant la 4-benzylpipéridine par la N-(2-phényléthyl)pipérazine.

Stade b : 6-Amino-1-[3-[4-(2-phényléthyl)pipérazine-1-yl]propyl]indole

[0058] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stade c, à partir du composé décrit au stade précédent.

5

Stade c : 1-[3-[4-(2-Phényléthyl)pipérazine-1-yl]propyl]-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate

[0059] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stade d, à partir du composé décrit au stade précédent.

10

[0060] La base obtenue est alors salifiée par une solution titrée d'acide chlorhydrique dans l'éthanol.

Point de fusion : >270°C

EXAMPLE 10 : 1-(Pyrrolidin-3-ylméthyl)-6-([1,2,4-yl]triazol-4-yl)indole dichlorhydrate

15

[0061] Une solution de 30 mmol du composé décrit dans l'exemple 1 dans 300 ml d'acétate d'éthyle est traitée pendant 4 minutes à -10°C par un courant d'acide chlorhydrique. Le précipité obtenu est filtré et rinçé à l'éther pour conduire au produit du titre.

20

Point de fusion : 206°C

EXAMPLE 11 : 1-[(N-Ethylpyrrolidin-3-yl)méthyl]-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole dichlorhydrateStade a : 1-[(Pyrrolidin-3-yl)méthyl]-6-nitroindole

25

[0062] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 10, en utilisant comme produit de départ le composé décrit dans l'exemple 1, stade b.

Stade b : 1-[(N-Ethylpyrrolidin-3-yl)méthyl]-6-nitroindole

30

[0063] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stade a, en remplaçant la 1-(tertbutyloxycarbonyl)-3-formylpyrrolidine par l'acétaldéhyde, et en utilisant comme produit de départ le composé décrit au stade précédent.

35

Stade c : 1-[(N-Ethylpyrrolidin-3-yl)méthyl]-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole dichlorhydrate

[0064] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stades c et d, en utilisant comme produit de départ le composé décrit au stade précédent. Le dichlorhydrate correspondant est obtenu par action d'une solution titrée d'acide chlorhydrique dans l'éthanol.

40

EXAMPLE 12 : 1-[(N-(Cyclohexylméthyl)pyrrolidin-3-yl)méthyl]-6-([1,2,4]triazol-4-yl) indole, dichlorhydrateStade a : 1-[(N-(Cyclohexylméthyl)pyrrolidin-3-yl)méthyl]-6-nitroindole

45

[0065] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stade a, en remplaçant la 1-(tertbutyloxycarbonyl)-3-formylpyrrolidine par le cyclohexanecarboxaldéhyde et en utilisant comme produit de départ le composé décrit au stade a de l'exemple 11.

Stade b : 1-[(N-(Cyclohexylméthyl)pyrrolidin-3-yl)méthyl]-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate

50

[0066] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stades c et d, en utilisant comme produit de départ le composé décrit au stade précédent. Le dichlorhydrate correspondant est obtenu par action d'une solution titrée d'acide chlorhydrique dans l'éthanol.

55

**EXEMPLE 13 : 1-{{N-(2-Furylméthyl)pyrrolidin-3-yl)méthyl}-6-([1,2,4]triazol-4-yl) Indole, dichlorhydrate****Stade a :** 1-{{N-(Furylméthyl)pyrrolidin-3-yl)méthyl}-6-nitroindole

- 5 [0067] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stade a, en remplaçant la 1-(tertbutyloxycarbonyl)-3-formylpyrrolidine par le 2-furturaldéhyde et en utilisant comme produit de départ le composé décrit au stade a de l'exemple 11.

**Stade b :** 1-{{N-(2-Furylméthyl)pyrrolidin-3-yl)méthyl}-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate

- 10 [0068] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stades c et d, en utilisant comme produit de départ le composé décrit au stade précédent. Le dichlorhydrate correspondant est obtenu par action d'une solution titrée d'acide chlorhydrique dans l'éthanol.

**EXEMPLE 14 : 1-{{N-(2-Pyridylméthyl)pyrrolidin-3-yl)méthyl}-6-([1,2,4]triazol-4-yl) Indole, dichlorhydrate****Stade a :** 6-Nitro-1-{{N-(2-pyridylméthyl)pyrrolidin-3-yl)méthyl}indole

- 20 [0069] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stade a, en remplaçant la 1-(tertbutyloxycarbonyl)-3-formylpyrrolidine par le 2-pyridinecarboxaldéhyde et en utilisant comme produit de départ le composé décrit au stade a de l'exemple 11.

**Stade b :** 1-{{N-(2-Pyridylméthyl)pyrrolidin-3-yl)méthyl}-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate

- 25 [0070] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stades c et d, en utilisant comme produit de départ le composé décrit au stade précédent. Le dichlorhydrate correspondant est obtenu par action d'une solution titrée d'acide chlorhydrique dans l'éthanol.

**EXEMPLE 15 : 1-(4-Pipéridyl)-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate****Stade a :** 6-Nitro-1-(1-carbéthoxy-4-pipéridyl)indole

- 30 [0071] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stade a, en remplaçant la 1-(tertbutyloxycarbonyl)-3-formylpyrrolidine par la N-carbéthoxy-4-pipéridone.

**Stade b :** 1-(1-Carbéthoxy-4-pipéridyl)-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole

- 35 [0072] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stades c et d, en utilisant comme produit de départ le composé décrit au stade précédent

**Stade c :** 1-(4-Pipéridyl)-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate

- 40 [0073] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 10, en utilisant comme produit de départ le composé décrit au stade précédent, et une solution aqueuse d'acide chlorhydrique.

**EXEMPLE 16 : 1-[1-(2-Pyridylméthyl)pipérid-4-yl]-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate****Stade a :** 6-Nitro-1-[1-(2-Pyridylméthyl)-4-pipérid-4-yl]indole

- 45 [0074] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stade a, en remplaçant la 1-(tertbutyloxycarbonyl)-3-formylpyrrolidine par la 2-pyridinecarboxaldéhyde, et en utilisant comme produit de départ le composé décrit dans l'exemple 15, stade a.

**Stade b :** 1-[1-(2-Pyridylméthyl)pipérid-4-yl]-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate

- 50 [0075] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stades c et d, en utilisant comme produit de départ le composé décrit au stade précédent. Le dichlorhydrate correspondant est obtenu par action d'une solution titrée d'acide chlorhydrique dans l'éthanol.

**EXEMPLE 17 : 1-[1-(2-Furylméthyl)pipérid-4-yl]-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate****Stade a : 1-[1-(2-Furylméthyl)pipérid-4-yl]-6-nitroindole**

- 5 [0076] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stade a, en remplaçant la 1-(tertbutyloxycarbonyl)-3-formylpyrrolidine par la 2-furfuraldéhyde, et en utilisant comme produit de départ le composé décrit dans l'exemple 15, stade a.

**Stade b : 1-[1-(2-Furylméthyl)pipérid-4-yl]-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate**

- 10 [0077] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stades c et d, en utilisant comme produit de départ le composé décrit au stade précédent. Le dichlorhydrate correspondant est obtenu par action d'une solution titrée d'acide chlorhydrique dans l'éthanol.

**EXEMPLE 18 : 1-[1-(3-Phénylpropyl)pipérid-4-yl]-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate****Stade a : 6-Nitro-1-[1-(3-phényl-2-propényl)pipérid-4-yl]indole**

- 20 [0078] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stade a, en remplaçant la 1-(tertbutyloxycarbonyl)-3-formylpyrrolidine par l'aldéhyde cinnamique et en utilisant comme produit de départ le composé décrit dans l'exemple 15, stade a.

**Stade b : 1-[1-(3-Phénylpropyl)pipérid-4-yl]-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate**

- 25 [0079] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stades c et d, en utilisant comme produit de départ le composé décrit au stade précédent. Le dichlorhydrate correspondant est obtenu par action d'une solution titrée d'acide chlorhydrique dans l'éthanol.

**EXEMPLE 19 : 1-[1-(Cyclohexylméthyl)pipérid-4-yl]-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate****Stade a : 1-[1-(Cyclohexylméthyl)pipérid-4-yl]-6-nitroindole**

- 30 [0080] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stade a, en remplaçant la 1-(tertbutyloxycarbonyl)-3-formylpyrrolidine par le cyclohexanecarboxaldéhyde, et en utilisant comme produit de départ le composé décrit dans l'exemple 15, stade a.

**Stade b : 1-[1-(Cyclohexylméthyl)pipérid-4-yl]-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate**

- 35 [0081] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stades c et d, en utilisant comme produit de départ le composé décrit au stade précédent. Le dichlorhydrate correspondant est obtenu par action d'une solution titrée d'acide chlorhydrique dans l'éthanol.

**EXEMPLE 20 : 1-[3-(2-Méthylpipérid-1-yl)propyl]-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate**

- 45 [0082] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 4, en remplaçant, au stade c, la 4-benzylpipéridine par la 2-méthylpipéridine.

**EXEMPLE 21 : 1-[3-(4-Méthylpipérid-1-yl)propyl]-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate**

- 50 [0083] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 4, en remplaçant, au stade c, la 4-benzylpipéridine par la 4-méthylpipéridine.

**EXEMPLE 22 : 1-[3-(2,6-Diméthylpipérid-1-yl)propyl]-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate**

- 55 [0084] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 4, en remplaçant, au stade c, la 4-benzylpipéridine par la 2,6-diméthylpipéridine.

**EXAMPLE 23 : 1-[3-(3,5-Diméthylpipérid-1-yl)propyl]-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate**

[0085] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 4, en remplaçant, au stade c, la 4-benzylpipéridine par la 3,5-diméthylpipéridine.

**EXAMPLE 24 : 1-[2-(Benzylamino)éthyl]-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate**

[0086] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 4, en remplaçant, au stade a, le 3-bromopropanol par le 2-bromoéthanol, et au stade c, la 4-benzylpipéridine par la benzylamine.

**EXAMPLE 25 : 1-[3-(Benzylamino)propyl]-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate**

[0087] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 4, en remplaçant, au stade c, la 4-benzylpipéridine par la benzylamine.

**EXAMPLE 26 : 1-[3-(Phénylamino)propyl]-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate**

[0088] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 4, en remplaçant, au stade c, la 4-benzylpipéridine par l'aniline.

**EXAMPLE 27 : 1-[3-(Cyclohexylamino)propyl]-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate**

[0089] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 4, en remplaçant, au stade c, la 4-benzylpipéridine par la cyclohexylamine.

**EXAMPLE 28 : 1-[3-(1-Pipérazinyl)propyl]-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate**

[0090] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 4, en remplaçant, au stade c, la 4-benzylpipéridine par la pipérazine, en large excès.

**EXAMPLE 29 : 1-[3-(4-Phénylpipérazin-1-yl)propyl]-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate**

[0091] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 4, en remplaçant, au stade c, la 4-benzylpipéridine par la 4-phénylpipérazine.

**EXAMPLE 30 : 1-[3-(4-(2-Pyridyl)pipérazin-1-yl)propyl]-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate**

[0092] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 4, en remplaçant, au stade c, la 4-benzylpipéridine par la 1-(2-pyridyl)pipérazine.

**EXAMPLE 31 : 1-[3-(4-Méthylpipérazin-1-yl)propyl]-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate**

[0093] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 4, en remplaçant, au stade c, la 4-benzylpipéridine par la 1-méthylpipérazine.

**EXAMPLE 32 : 1-[3-(4-Cyclohexylpipérazin-1-yl)propyl]-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate**

[0094] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 4, en remplaçant, au stade c, la 4-benzylpipéridine par la cyclohexylpipérazine.

**EXAMPLE 33 : 1-[3-[4-(2-Pyridylméthyl)pipérazin-1-yl]propyl]-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate**

*Stade a : 6-Nitro-1-[3-[4-(2-pyridylméthyl)pipérazin-1-yl]propyl]indole*

[0095] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stade a, en remplaçant la 1-(tertbutyloxycarbonyl)-3-formylpyrrolidine par le 2-pyridinecarboxaldéhyde et en utilisant comme produit de départ le 6-nitro-1-(1-pipérazinyl)propylindole (isolé au cours du procédé de préparation du composé décrit dans l'exemple 28).

Stade b : 1-[3-[4-(2-Pyridylméthyl)pipérazin-1-yl]propyl]-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate

[0096] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stades c et d, en utilisant comme produit de départ le composé décrit au stade précédent. Le dichlorhydrate correspondant est obtenu par action d'une solution titrée d'acide chlorhydrique dans l'éthanol.

**EXEMPLE 34** : 1-[3-[4-(3-Trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]propyl]-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate

[0097] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 4, en remplaçant, au stade c, la 4-benzylpipéridine par la 1-(3-trifluorométhylphényl)pipérazine.

**EXEMPLE 35** : 1-[N-(terButyloxycarbonylpyrrolidin-3-yl)méthyl]-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indazole

[0098] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stades a, c et d, en remplaçant la 6-nitroindoline par le 6-nitroindazole.

**EXEMPLE 36** : 1-(3-Pyrrolidinylméthyl)-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indazole, dichlorhydrate

[0099] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 10, en utilisant comme produit de départ le composé décrit dans l'exemple 35.

**EXEMPLE 37** : 1-[[N-(Cyclohexylméthyl)pyrrolidin-3-yl]méthyl]-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indazole, dichlorhydrate

Stade a : 6-Nitro-1-(3-pyrrolidinylméthyl)indazole

[0100] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 10, en utilisant comme produit de départ le 1-[N-(terButyloxycarbonylpyrrolidin-3-yl)méthyl]-6-nitroindazole, isolé au cours du procédé de préparation du composé décrit dans l'exemple 35.

Stade b : 1-[[N-(Cyclohexylméthyl)pyrrolidin-3-yl]méthyl]-6-nitro indazole

[0101] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stade a, en remplaçant la 1-(tertbutyloxycarbonyl)-3-formylpyrrolidine par le cyclohexane-carboxaldéhyde et en utilisant comme produit de départ le composé décrit au stade précédent.

Stade c : 1-[[N-(Cyclohexylméthyl)pyrrolidin-3-yl]méthyl]-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indazole, dichlorhydrate

[0102] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stades c et d, en utilisant comme produit de départ le composé décrit au stade précédent.

[0103] Le dichlorhydrate correspondant est obtenu par action d'une solution titrée d'acide chlorhydrique dans l'éthanol.

**EXEMPLE 38** : 1-[[N-(2-Pyridylméthyl)pyrrolidin-3-yl]méthyl]-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indazole, dichlorhydrate

Stade a : 6-Nitro-1-[[N-(2-pyridylméthyl)pyrrolidin-3-yl]méthyl]indazole

[0104] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stade a, en remplaçant la 1-(tertbutyloxycarbonyl)-3-formylpyrrolidine par le 2-pyridinecarboxaldéhyde et en utilisant comme produit de départ le composé décrit dans l'exemple 37, stade a.

Stade b : 1-[[N-(2-Pyridylméthyl)pyrrolidin-3-yl]méthyl]-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indazole. dichlorhydrate

[0105] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stades c et d, en utilisant comme produit de départ le composé décrit au stade précédent.

[0106] Le dichlorhydrate correspondant est obtenu par action d'une solution titrée d'acide chlorhydrique dans l'éthanol.

**EXAMPLE 39 : 1-(4-Pipéridyl)-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indazole, dichlorhydrate****Stade a : 6-Nitro-1-(1-carbéthoxy-4-pipéridyl)indazole**

5 [0107] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stade a, en remplaçant la 1-(tertbutyloxycarbonyl)-3-formylpyrrolidine par la N-carbéthoxy-4-pipéridone, et en utilisant comme produit de départ le 6-nitroindazole.

**Stade b : 1-(1-Carbéthoxy-4-pipéridyl)-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indazole**

10 [0108] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stades c et d, en utilisant comme produit de départ le composé décrit au stade précédent.

**Stade c : 1-(4-Pipéridyl)-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indazole, dichlorhydrate**

15 [0109] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 10, en utilisant comme produit de départ le composé décrit au stade précédent, et une solution aqueuse d'acide chlorhydrique.

**EXAMPLE 40 : 1-(N-Benzylpipérid-4-yl)-6-([1,2,4]triazol-4-yl)Indazole, dichlorhydrate****Stade a : 1-(N-Benzylpipérid-4-yl)-6-nitroindazole**

20 [0110] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stade a, en remplaçant la 1-(tertbutyloxycarbonyl)-3-formylpyrrolidine par la N-benzyl-4-pipéridone, et en utilisant comme produit de départ le 6-nitroindazole.

**Stade b : 1-(N-Benzylpipérid-4-yl)-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indazole, dichlorhydrate**

25 [0111] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stades c et d, en utilisant comme produit de départ le composé décrit au stade précédent.

[0112] Le dichlorhydrate correspondant est obtenu par action d'une solution titrée d'acide chlorhydrique dans l'éthanol.

**EXAMPLE 41 : 1-[N-(2-Furylméthyl)pipérid-4-yl]-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indazole, dichlorhydrate****Stade a : 1-[N-(2-Furylméthyl)pipérid-4-yl]-6-nitroindazole**

30 [0113] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stade a, en remplaçant la 1-(tertbutyloxycarbonyl)-3-formylpyrrolidine par le 2-furfuraldéhyde, et en utilisant comme produit de départ le composé décrit dans l'exemple 39, stade a.

**Stade b : 1-[N-(2-Furylméthyl)pipérid-4-yl]-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indazole, dichlorhydrate**

35 [0114] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stades c et d, en utilisant comme produit de départ le composé décrit au stade précédent.

[0115] Le dichlorhydrate correspondant est obtenu par action d'une solution titrée d'acide chlorhydrique dans l'éthanol.

**EXAMPLE 42 : 1-(N-méthylpipéridin-4-yl)-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indazole, dichlorhydrate****Stade a : 1-(N-Méthylpipérid-4-yl)-6-nitroindazole**

50 [0116] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stade a, en remplaçant la 1-(tertbutyloxycarbonyl)-3-formylpyrrolidine par la N-méthyl-4-pipéridone.

**Stade b : 1-(N-méthylpipérid-4-yl)-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indazole, dichlorhydrate**

55 [0117] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stades c et d, en utilisant comme

produit de départ le composé décrit au stade précédent.

[0118] Le dichlorhydrate correspondant est obtenu par action d'une solution titrée d'acide chlorhydrique dans l'éthanol.

5 **EXEMPLE 43 : 1-[3-(Benzylamino)propyl]-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indazole, dichlorhydrate**

[0119] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 4, en utilisant comme produit de départ le 6-nitroindazole et en remplaçant, au stade c, la 4-benzylpipéridine par la benzylamine et en utilisant comme agent réducteur, au stade d, l'hydrazine en présence de nickel.

10 **EXEMPLE 44 : 1-[3-(1-Pipérazinyl)propyl]-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indazole, dichlorhydrate**

[0120] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 4, en utilisant comme produit de départ le 6-nitroindazole et en remplaçant, au stade c, la 4-benzylpipéridine par la pipérazine en large excès.

15 **EXEMPLE 45 : 1-[3-[4-(2-Phényléthyl)pipérazin-1-yl]propyl]-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indazole, dichlorhydrate**

[0121] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 4, en utilisant comme produit de départ le 6-nitroindazole et en remplaçant, au stade c, la 4-benzylpipéridine par la 4-(2-phényléthyl)pipérazine.

20 **EXEMPLE 46 : 1-[3-[4-(3-Trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]propyl]-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indazole, dichlorhydrate**

[0122] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 4, en utilisant comme produit de départ le 6-nitroindazole et en remplaçant, au stade c, la 4-benzylpipéridine par la 1-(3-trifluorométhylphényl)pipérazine

25 **EXEMPLE 47 : 1-[3-(4-Méthylpipérazin-1-yl)propyl]-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indazole, dichlorhydrate**

[0123] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 4, en utilisant comme produit de départ le 6-nitroindazole et en remplaçant, au stade c, la 4-benzylpipéridine par la 1-méthylpipérazine.

30 **EXEMPLE 48 : 1-[3-(4-Cyclohexylpipérazin-1-yl)propyl]-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indazole, dichlorhydrate**

[0124] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 4, en utilisant comme produit de départ le 6-nitroindazole et en remplaçant, au stade c, la 4-benzylpipéridine par la cyclohexylpipérazine.

[0125] Les composés des exemples 49 à 56 sont obtenus selon les procédés décrits dans les exemples précédents, en utilisant comme produit de départ le 3-méthyl-6-nitroindole.

40 /

45

50

55

EXAMPLE 49 : 1-(Diméthylaminoéthyl)-3-méthyl-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate

EXAMPLE 50 : 3-Méthyl-1-[(pyrrolidin-3-yl)méthyl]-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate

5 EXAMPLE 51 : 3-Méthyl-1-(1-méthylpipérid-4-yl)-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate

EXAMPLE 52 : 1-(1-Benzylpipérid-4-yl)-3-méthyl-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate

10 EXAMPLE 53 : 1-[3-(4-Benzylpipérid-1-yl)propyl]-3-méthyl-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate

15 EXAMPLE 54 : 1-[3-[4-(5-Méthoxypyrimidin-4-yl)pipérazin-1-yl]propyl]-3-méthyl-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate

15 EXAMPLE 55 : 3-Méthyl-1-[3-[4-(2-phényléthyl)pipérazin-1-yl]propyl]-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate

EXAMPLE 56 : 1-[3-(4-Méthylpipérazin-1-yl)propyl]-3-méthyl-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate

20 EXAMPLE 57 : 1-(1-Benzylpipérid-4-yl)-6-(1,2,4-triazol-4-yl)méthylindole, dichlorhydrate

Stade a : 1-(1-Benzylpipérid-4-yl)-6-hydroxyméthylindole

[0126] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stade a, en remplaçant la 1-(tertbutyloxycarbonyl)-3-formylpyrrolidine par la N-benzylpipéridone et en utilisant comme produit de départ le 6-hydroxyméthylindole (préparé à partir de l'acide carboxylique correspondant).

Stade b : Méthanesulfonate de [1-(benzylpipérid-4-yl)-6-indolylméthyle]

30 [0127] A une solution de 12 mmol (3,85 g) du composé décrit au stade précédent dans 50 ml de dichlorométhane, sont ajoutées 14,5 mmol (2 ml) de triéthylamine et, goutte à goutte, 14,5 mmol (1,12 ml) de chlorure de mésyle. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 5 heures. Après hydrolyse, et extraction au dichlorométhane, la phase organique est lavée par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0,1 N, séchée et concentrée pour conduire au composé attendu.

35 Stade c : 6-(Azidométhyl)-1-(1-benzylpipérid-4-yl)indole

[0128] A une solution de 10,8 mmol du composé décrit au stade précédent dans 20 ml de diméthylsulfoxyde, sont ajoutées 21,6 mmol d'azidure de sodium. La réaction agitée à température ambiante pendant 1 heure. Après hydrolyse, le milieu réactionnel est extrait à l'acétate d'éthyle et la phase organique est séchée et concentrée pour conduire au composé attendu.

40 Stade d : 6-Aminométhyl-1-(1-benzylpipérid-4-yl)indole

[0129] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stade c, en utilisant comme produit de départ le composé décrit au stade précédent.

Stade e : 1-(1-Benzylpipérid-4-yl)-6-(1,2,4-triazol-4-yl)méthylindole, dichlorhydrate

50 [0130] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stade d, en utilisant comme produit de départ le composé décrit au stade précédent.

Point de fusion : > 270°C (déc.)

[0131] De la même façon les composés des exemples 58 à 65 sont obtenus.

EXAMPLE 58 : 1-(1-Méthylpipérid-4-yl)-6-([1,2,4]triazol-4-ylméthyl)indole, dichlorhydrate

EXAMPLE 59 : 1-[3-(4-Benzylpipérid-1-yl)propyl]-6-([1,2,4]triazol-4-ylméthyl)indole, dichlorhydrate

5   EXAMPLE 60 : 1-{3-[4-(2-Phényléthyl)pipérazin-1-yl]propyl}-6-([1,2,4]triazol-4-ylméthyl)indole, dichlorhydrate

EXAMPLE 61 : 1-{3-[4-(5-Méthoxypyrimidin-4-yl)pipérazin-1-yl]propyl}-6-([1,2,4]triazol-4-ylméthyl)indole, dichlorhydrate

10   EXAMPLE 62 : 1-[[N-(2-Pyridylméthyl)pyrrolidin-3-yl]méthyl]-6-([1,2,4]triazol-4-ylméthyl)indole, dichlorhydrate

EXAMPLE 63 : 1-(Diméthylaminoéthyl)-6-([1,2,4]triazol-4-ylméthyl)indazole, dichlorhydrate

15   EXAMPLE 64 : 1-{3-[4-(2-Phényléthyl)pipérazin-1-yl]propyl}-6-([1,2,4]triazol-4-ylméthyl)indazole, dichlorhydrate

EXAMPLE 65 : 1-{3-[4-(5-Méthoxypyrimidin-4-yl)pipérazin-1-yl]propyl}-6-([1,2,4]triazol-4-ylméthyl)indazole, dichlorhydrate

20   [0132] En utilisant des procédés similaires à ceux décrits dans les exemples précédents, et en remplaçant les substrats 6-nitroindole et 6-nitroindazole par les 5-nitroindole et 5-nitroindazole, les composés des exemples 66 à 79 sont obtenus.

25   EXAMPLE 66 : 1-(Diméthylaminométhyl)-5-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate

EXAMPLE 67 : 1-(Pyrrolidin-3-ylméthyl)-5-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate

EXAMPLE 68 : 1-(1-Méthylpipérid-4-yl)-5-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate

30   EXAMPLE 69 : 1-[1-(2-Pyridylméthyl)pipérid-4-yl]-5-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate

EXAMPLE 70 : 1-(1-Benzylpipérid-4-yl)-5-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate

35   EXAMPLE 71 : 1-[3-(4-Benzylpipérid-1-yl)propyl]-5-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate

EXAMPLE 72 : 1-{3-[4-(5-Méthoxypyrimidin-4-yl)pipérazin-1-yl]propyl}-5-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate

40   EXAMPLE 73 : 1-{3-[4-(2-Phényléthyl)pipérazin-1-yl]propyl}-5-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate

EXAMPLE 74 : 1-{3-[4-(3-Trifluorométhylphényle)pipérazin-1-yl]propyl}-5-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate

45   EXAMPLE 75 : 1-(Diméthylaminoéthyl)-5-([1,2,4]triazol-4-yl)indazole, dichlorhydrate

EXAMPLE 76 : 1-(1-Méthylpipérid-4-yl)-5-([1,2,4]triazol-4-yl)indazole, dichlorhydrate

EXAMPLE 77 : 1-[3-(4-Benzylpipérid-1-yl)propyl]-5-([1,2,4]triazol-4-yl)indazole, dichlorhydrate

50   EXAMPLE 78 : 1-{3-[4-(2-Phényléthyl)pipérazin-1-yl]propyl}-5-([1,2,4]triazol-4-yl)indazole, dichlorhydrate

EXAMPLE 79 : 1-{3-[4-(5-Méthoxypyrimidin-4-yl)pipérazin-1-yl]propyl}-5-([1,2,4]triazol-4-yl)indazole, dichlorhydrate

55   [0133] De la même façon, en utilisant comme produit de départ le 4-nitroindole, les composés des exemples 80 à 85 sont obtenus.

EXAMPLE 80 : 1-(Diméthylaninoéthyl)-4-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate

EXAMPLE 81 : 1-(Pyrrolidin-3-ylméthyl)-4-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate

5 EXAMPLE 82 : 1-(1-Méthylpipéridin-4-yl)-4-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate

EXAMPLE 83 : 1-[3-(4-Benzylpipérid-1-yl)propyl]-4-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate

10 EXAMPLE 84 : 1-[3-[4-(5-Méthoxypyrimidin-4-yl)pipérazin-1-yl]propyl]-4-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate

EXAMPLE 85 : 1-[3-[4-(2-Phényléthyl)pipérazin-1-yl]propyl]-4-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate

[0134] De la même façon, en utilisant comme produit de départ le 7-nitroindazole, les composés des exemples 86 à 90 sont obtenus.

EXAMPLE 86 : 1-(Diméthylaminoéthyl)-7-([1,2,4]triazol-4-yl)indazole, dichlorhydrate

20 EXAMPLE 87 : 1-(1-Méthylpipérid-4-yl)-7-([1,2,4]triazol-4-yl)indazole, dichlorhydrate

EXAMPLE 88 : 1-[3-(4-Benzylpipérid-1-yl)propyl]-7-([1,2,4]triazol-4-yl)indazole, dichlorhydrate

EXAMPLE 89 : 1-[3-[4-(2-Phényléthyl)pipérazin-1-yl]propyl]-7-([1,2,4]triazol-4-yl)indazole, dichlorhydrate

25 EXAMPLE 90 : 1-[3-[4-(5-Méthoxypyrimidin-4-yl)pipérazin-1-yl]propyl]-7-([1,2,4]triazol-4-yl)indazole, dichlorhydrate

#### **ETUDE PHARMA COLOGIQUE DES COMPOSES DE L'INVENTION**

30 EXAMPLE A : Contraction de la veine saphène

[0135] Les expériences sont effectuées sur des veines saphènes de chiens (10-25 kg) ou de lapins (2-3 kg) anesthésiés avec du pentobarbital (30 mg/kg iv.). Les veines saphènes sont rapidement prélevées et découpées en anneaux. Ces anneaux sont montés entre deux crochets dans des cuves thermostatées à 37°C contenant de la solution physiologique (composition en mM : NaCl 118.3 KCl 4.7 ; CaCl<sub>2</sub> 2.5 ; MgSO<sub>4</sub> 1.2 ; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2 ; Na HCO<sub>3</sub> 25.0 ; Ca-EDTA 0.026 et glucose 11.1).

[0136] La solution physiologique est bullée par un mélange de 95 % O<sub>2</sub> - 5 % CO<sub>2</sub>. Le crochet inférieur consiste le point fixe tandis que le crochet supérieur est relié à un capteur de force isométrique. Les tissus sont mis sous une tension de base de 1.5 grammes (chien) et de 1 gramme (lapin). Les substances pharmacologiques étudiées sont préparées immédiatement avant l'usage ; elles sont solubilisées dans l'eau ou dans le diméthyl sulfoxyde. Après le montage, les préparations sont laissées en repos pendant 60 minutes, des rinçages étant effectués toutes les 30 minutes. L'organe est alors mis en présence de phénoxybenzamine ( $5 \times 10^{-8}$ M) pendant 20 minutes. Cet agent est éliminé par plusieurs lavages successifs pendant 45 minutes. Après réajustement de la tension de base, une contraction est provoquée par le KCl (100 mM). Après lavage et retour à la ligne de base, une contraction est induite par la 5-hydroxytryptamine ( $10^{-5}$ M).

[0137] Après lavage et retour à la ligne de base, une courbe dose-réponse aux substances pharmacologiques est effectuée par adjonction de doses cumulatives ( $10^{-9}$  à  $10^{-4}$ M).

[0138] Cette expérience permet de calculer la concentration efficace 50 % (EC<sub>50</sub>) des composés de l'invention.

[0139] Cette EC<sub>50</sub> est calculée de la manière suivante : les valeurs de tension sont d'abord converties en pourcentages par rapport à l'effet maximum induit par le KCl. La concentration efficace 50 % (EC<sub>50</sub>) est déterminée par régression non linéaire suivant le modèle de la loi d'action de masse de Michaelis-Menten.

#### **Résultats**

55 [0140] Les composés des exemples 5 et 6 contractent la veine saphène de lapin avec des EC<sub>50</sub> de 0,30 µM et 0,12 µM respectivement et des réponses maximales de 75 % et 87 % respectivement.

[0141] Sur la veine saphène de chien, l'EC<sub>50</sub> du composé de l'exemple 6 est de 0,17 µM et la réponse maximale de 47 %. Le composé de l'exemple 5 provoque une contraction maximale de 6 % à une concentration de 100 µM.

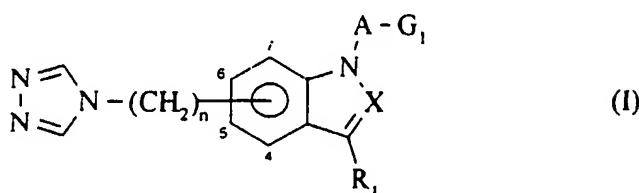
EXAMPLE B : Compositions pharmaceutiques

[0142] Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 10 mg :

5	Composé de l'exemple 5 10 g	10 g
	Hydroxypropylcellulose	2 g
10	Amidon de blé	10 g
	Lactose	100 g
	Stéarate de magnésium	3 g
	Talc	3 g

**Revendications**

15 1. Composés de formule (I):



dans laquelle:

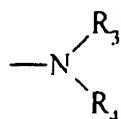
- n est égal à 0 ou 1,
- A représente une liaison σ ou un groupement alkylène ( $C_1-C_8$ ) linéaire ou ramifié, ou un groupement alkénylène ( $C_1-C_8$ ) linéaire ou ramifié,
- X représente un atome d'azote ou un groupement  $C-R_2$  dans lequel  $R_2$  représente un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié,
- $R_1$  représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié,
- $G_1$  représente un groupement pyrrolidinylique ou pipéridylique, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué sur l'un quelconque des sommets du cycle par un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, cycloalkyle ( $C_3-C_7$ ), cycloalkyle ( $C_3-C_7$ ) alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, nitrile, carboxy, alkoxy ( $C_1-C_6$ ) carbonylique linéaire ou ramifié, carbamoyle (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, cycloalkyle ( $C_3-C_7$ ), phényle éventuellement substitué, et/ou benzyle éventuellement substitué), aryle éventuellement substitué, arylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié éventuellement substitué, hétéroarylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié éventuellement substitué, hétéroarylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié éventuellement substitué,

30 étant entendu que ces groupements pyrrolidine et pipéridine peuvent être liés à A par l'un quelconque des atomes du cycle,

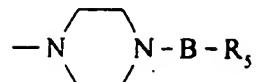
35 ou bien,  $G_1$  représente un groupement

40

45



50 dans lequel:  $R_3$  et  $R_4$  représentent indépendamment un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, cycloalkyle ( $C_3-C_7$ ), cycloalkyl ( $C_3-C_7$ ) alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, arylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié éventuellement substitué, aryle éventuellement substitué, ou forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un groupement:



5

pour lequel B représente une liaison σ ou un groupement alkylène (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, et R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, cycloalkyle (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), aryle éventuellement substitué, arylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié éventuellement substitué, hétéroarylé éventuellement substitué, ou hétéroarylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié éventuellement substitué,

10

leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu que :

15

- par groupement aryle, on entend un groupement choisi parmi phényle et naphtyle,
- par groupement hétéroarylé, on entend un groupement choisi parmi furyle, thiényle, pyridyle, pyrrolyle, imidazolyde, térazolyle, pyrazinyle et pyrimidinyle,
- et que le terme *éventuellement substitué* affectant les expressions phényle, benzyle, aryle, arylalkyle, hétéroarylé, ou hétéroarylalkyle signifie que les groupements concernés sont substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène, et/ou groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, hydroxy, et/ou trihalogénoalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié.

20

2. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que le groupement triazolyle ou triazolylméthyle est relié en position 6 du noyau indole ou indazole, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

25

3. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que le groupement triazolyle ou triazolylméthyle est relié en position 5 du noyau indole ou indazole, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

30

4. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que n = 0, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

35

5. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que X représente un groupement C-R<sub>2</sub>, dans lequel R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

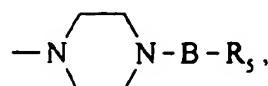
6. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que X représente un atome d'azote, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

40

7. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels A représente une liaison σ ou un groupement alkylène (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, et G<sub>1</sub> représente un groupement pyrrolidinyle ou pipéridinyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitués sur l'un quelconque des sommets du cycle par un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, cycloalkyle (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cycloalkyle (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, nitrile, carboxy, alkoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonyle linéaire ou ramifié, carbamoyle (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, cycloalkyle (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), phényle éventuellement substitué, et/ou benzyle éventuellement substitué), aryle éventuellement substitué, arylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié éventuellement substitué, hétéroarylé éventuellement substitué, ou hétéroarylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié éventuellement substitué,

ou bien G<sub>1</sub> représente un groupement

50

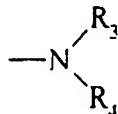


55

pour lequel B représente une liaison σ ou un groupement alkylène (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, et R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, cycloalkyle (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), aryle éventuellement

lement substitué, arylalkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié éventuellement substitué, hétéroaryle éventuellement substitué, ou hétéroarylalkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié éventuellement substitué, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

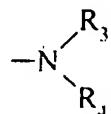
- 5 8. Composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels A représente un groupement alkylène ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié et  $G_1$  représente un groupement



15 dans lequel R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent indépendamment un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié, cycloalkyle ( $C_3$ - $C_7$ ), cycloalkyl ( $C_3$ - $C_7$ ) alkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié, arylalkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié éventuellement substitué, aryle éventuellement substitué, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

- 20 9. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels le groupement triazolylique ou triazolyméthyle est rattaché en position 6 du noyau indole ou indazole, X représente un groupement -CH- ou un atome d'azote, R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, A représente une liaison σ ou un groupement alkylène ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié tandis que G<sub>1</sub> représente un groupement pyrrolidinyle ou pipéridinyle éventuellement substitués sur l'un quelconque des sommets du cycle par un groupement alkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié, aryle éventuellement substitué, arylalkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié éventuellement substitué, hétéroaryle éventuellement substitué, ou hétéroarylalkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié éventuellement substitué, ou G<sub>1</sub> représente un groupement 1-pipérazinyle éventuellement substitué sur l'atome d'azote en position 4 par un groupement alkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié, aryle éventuellement substitué, arylalkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié éventuellement substitué, hétéroaryle éventuellement substitué, ou hétéroarylalkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié éventuellement substitué, ou bien A représente un groupement alkylène ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié tandis que G<sub>1</sub> représente un groupement

30



35

dans lequel R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent indépendamment un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

40

10. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le 1-(diméthylaminoéthyl)-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

45

11. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le 1-(diméthylaminoéthyl)-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indazole, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

12. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le 1-[3-[4-(5-méthoxypyrimidin-4-yl)pipérazin-1-yl]propyl]-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

50

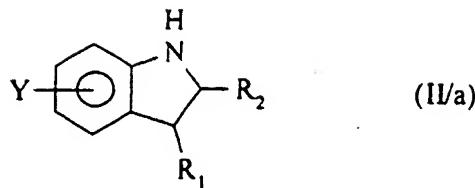
13. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le 1-[3-[4-(5-méthoxypyrimidin-4-yl)pipérazin-1-yl]propyl]-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indazole, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

14. Procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé,

55

- ♦ lorsque dans le composé de formule (I) que l'on souhaite obtenir, X représente un groupement C-R<sub>2</sub>, en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II/a):

5

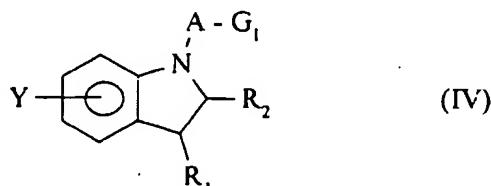


10 dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  sont tels que définis dans la formule (I) et  $Y$  représente un groupement nitro si  
dans le composé de formule (I) que l'on souhaite obtenir  $n$  vaut 0, ou un groupement hydroxyméthyle si dans  
le composé de formule (I) que l'on souhaite obtenir,  $n$  vaut 1,  
qui est condensé

15 - soit sur un dérivé de formule (III/a):



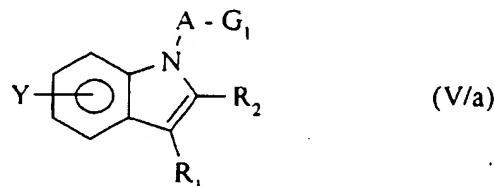
20 25 dans laquelle  $A$  et  $G_1$  sont tels que définis dans la formule (I) et  $Z$  représente un atome d'halogène  
ou un groupement formyle,  
pour conduire à un composé de formule (IV):



30

dans laquelle  $A$ ,  $Y$ ,  $G_1$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  sont tels que définis précédemment,  
qui subit une réaction d'oxydation pour conduire à un composé de formule (V/a):

35



40

45 dans laquelle  $A$ ,  $Y$ ,  $G_1$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  sont tels que définis précédemment,  
dont le groupement  $G_1$ , lorsqu'il représente un groupement pyrrolidinylique, pipéridylique ou pipérazinylque, peut  
être substitué sur l'atome d'azote, en milieu basique ou par une réaction d'amination réductrice sur un  
dérivé carbonylé,

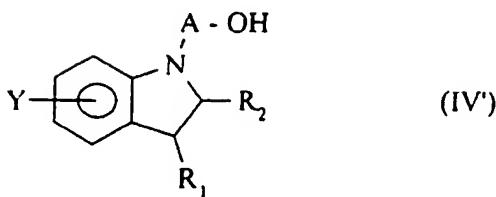
50

- soit sur un dérivé de formule (III/b), en milieu basique:



55

dans laquelle  $A$  a la même signification que précédemment,  
pour conduire à un composé de formule (IV'):

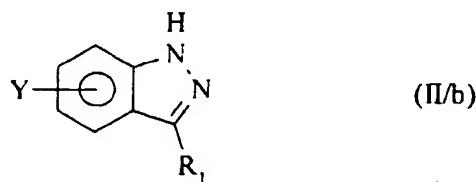


10 dans laquelle Y, A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> sont tels que définis précédemment,  
qui, après bromation et oxydation, est condensé sur un dérivé de formule G<sub>1</sub>H, G<sub>1</sub> ayant la même signification que dans la formule (I), pour conduire à un composé de formule (V/a), telle que définie précédemment,

15 ou bien,

- ♦ lorsque dans le composé de formule (I) que l'on souhaite obtenir, X représente un atome d'azote, en ce que l'on utilise comme matière première un composé de formule (II/b):

20



25

30 dans laquelle Y et R<sub>1</sub> sont tels que définis précédemment,  
qui est condensé,

- soit sur un dérivé de formule (III/c), en milieu basique:

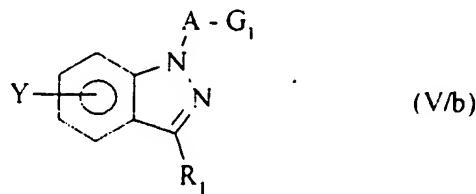
35



40

dans laquelle A et G<sub>1</sub> sont tels que définis précédemment, et Hal représente un atome d'halogène.  
pour conduire à un composé de formule (V/b): /

45



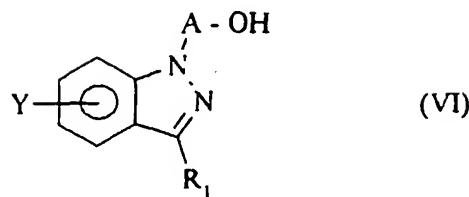
50

dans laquelle A, Y, G<sub>1</sub> et R<sub>1</sub> sont tels que définis précédemment,  
dont le groupement G<sub>1</sub>, lorsqu'il représente un groupement pyrrolidinylique, pipéridylique ou pipérazinyle, peut être substitué sur l'atome d'azote, en milieu basique ou par une réaction d'amination réductrice sur un dérivé carbonylé,

55

- soit sur un dérivé de formule (III/b) telle que définie précédemment, pour conduire à un composé de formule (VI):

5

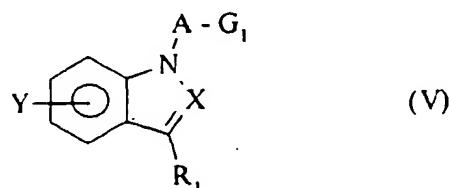


10

dans laquelle Y, A et R<sub>1</sub> sont tels que définis précédemment,  
qui, après bromation, est condensé sur un dérivé de formule HG<sub>1</sub>, G<sub>1</sub> ayant la même signification que  
dans la formule (I), pour conduire à un composé de formule (V/b) telle que définie précédemment,  
composés de formule (V/a) et (V/b) formant la totalité des composés de formule (V):

15

20

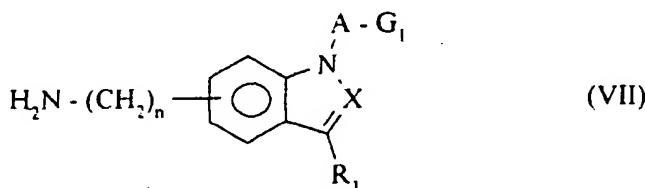


25

dans laquelle X, Y, A, R<sub>1</sub>, et G<sub>1</sub> sont tels que définis dans la formule (I), et Y est tel que défini  
précédemment,  
qui, par réduction du groupement Y (lorsque Y représente un groupement hydroxyméthyle, après passage  
par un intermédiaire de type azido), conduit à un composé de formule (VII):

30

35



40

dans laquelle n, X, A, G<sub>1</sub> et R<sub>1</sub> sont tels que définis précédemment,  
qui est condensé sur la N,N-diméthylformamide azine, en milieu acide, pour conduire aux composés de  
formule (I). .

45

- que l'on purifie éventuellement selon une technique classique de purification,
- dont on sépare éventuellement les énantiomères selon une technique classique de séparation,
- et que l'on transforme, le cas échéant, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,
- étant entendu que lorsque Y contient un groupement hydroxy, ce dernier peut être protégé et déprotégé en fonction des réactifs utilisés.

50

15. Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

55

16. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 15 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 13 utiles dans le traitement de l'insuffisance veineuse et des maladies associées et/ou dans le traitement de la migraine et de la migraine associée aux maladies vasculaires.



Office européen  
des brevets

## RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande  
EP 98 40 2154

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6)
Y	EP 0 597 112 A (KYOTO PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) 18 mai 1994 * revendications *	1-16	C07D403/04 C07D403/14 A61K31/41
D, Y	EP 0 135 781 A (HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INC.) 3 avril 1985 * revendications *	1-16	
A	EP 0 454 330 A (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 30 octobre 1991 * revendications; exemple 25 *	1-16	
D, A	WO 97 06159 A (MERCK SHARP & DOHME LTD.) 20 février 1997 * revendications *	1-16	
D, A	GB 2 289 465 A (MERCK SHARP & DOHME LTD.) 22 novembre 1995 * revendications *	1-16	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6)
			C07D A61K
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur	
LA HAYE	26 novembre 1998	Chouly, J	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul	T : théorie ou principe à la base de l'invention		
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie	E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date		
A : arrête-plan technologique	D : cité dans la demande		
O : divulgation non-écrite	L : cité pour d'autres raisons		
P : document intercalaire	& : membre de la même famille, document correspondant		

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET EUROPEEN NO.**

EP 98 40 2154

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche européenne visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du.  
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

26-11-1998

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 597112 A	18-05-1994	AU 3768093 A CA 2109931 A WO 9320065 A US 5538973 A	08-11-1993 14-10-1993 14-10-1993 23-07-1996
EP 135781 A	03-04-1985	AU 575846 B AU 3225084 A CA 1292232 A DK 400284 A FI 843281 A, B GR 80160 A JP 5001792 B JP 60100573 A PT 79110 B US 4710573 A US 4758668 A US 4775761 A US 4806649 A US 4853470 A US 4933460 A US 4670447 A	11-08-1988 28-02-1985 19-11-1991 23-02-1985 23-02-1985 19-12-1984 11-01-1993 04-06-1985 15-09-1986 01-12-1987 19-07-1988 04-10-1988 21-02-1989 01-08-1989 12-06-1990 02-06-1987
EP 454330 A	30-10-1991	AU 7500891 A CA 2040235 A CN 1060837 A FI 911776 A JP 5001040 A US 5162318 A	17-10-1991 14-10-1991 06-05-1992 14-10-1991 08-01-1993 10-11-1992
WO 9706159 A	20-02-1997	AU 6622096 A CA 2228286 A EP 0844996 A	05-03-1997 20-02-1997 03-06-1998
GB 2289465 A	22-11-1995	US 5552402 A	03-09-1996

EPO FORM P0460

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82